# KLINISCHE BEDEUTUNG VON hCG-*a* BEI PATIENTEN MIT KEIMZELLTUMOREN DES HODENS

Peter Haidl

Diss München
1984

Aus der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

# KLINISCHE BEDEUTUNG VON hCG-α BEI PATIENTEN MIT KEIMZELLTUMOREN DES HODENS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Haidl
aus
Marktoberdorf

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstattter: PD Dr. K. Mann

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. G. Paumgartner

.....

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: .....

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. März 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

# INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | Charakterisierung der α-Untereinheit von hCG | 1 |
| 1.2 | Bedeutung der α-Untereinheit als Tumormarker | 2 |
| 1.3 | Besonderheiten der von Tumoren produzierten α-Untereinheit | 4 |
| 1.4 | Zusammengefaßte Fragestellung | 5 |
| 2. | MATERIALIEN | 6 |
| 3. | METHODIK | 8 |
| 3.1 | Radioimmunoassay für hCG-α | 8 |
| 3.2 | Blutentnahme und Lagerung des Serums | 8 |
| 3.3 | Gelchromatographie | 10 |
| 3.4 | Statistische Methoden | 10 |
| 4. | ERGEBNISSE | 11 |
| 4.1 | Serumspiegel von hCG-α bei Normalpersonen | 11 |
| 4.2 | Serumspiegel von hCG-α bei Patienten ohne Tumorleiden | 11 |

Seite

4.3 Serumspiegel von hCG-α bei Patienten mit malignen Hodentumoren 14
4.4 Gelchromatographische Untersuchungen 17
4.5 Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit malignen Hodentumoren 19

5. DISKUSSION 22

5.1 Diskussion des Normalbereichs 22
5.2 Bedeutung des hCG-α als zusätzlicher Tumormarker 24
5.3 Molekulare Formen von hCG-α bei Patienten mit malignen Hodentumoren 25
5.4 Eignung von hCG-α als prognostischer Faktor 26

6. ZUSAMMENFASSUNG 29

7. LITERATURVERZEICHNIS 31

ANHANG

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Charakterisierung der α-Untereinheit von hCG

Die Glykoproteinhormone TSH, FSH, LH und hCG sind aus 2 nicht kovalent verbundenen Untereinheiten zusammengesetzt. Die α-Kette ist bei allen 4 Hormonen strukturell sehr ähnlich und immunologisch identisch. Die ß-Kette weist strukturelle Unterschiede auf und ist für die jeweilige biologische Spezifität verantwortlich (53). Die isolierten Untereinheiten besitzen keine biologische Aktivität. Nach Rekombination kann jedoch im Radiorezeptorassay bis zu 70% der bindenden Aktivität des kompletten Hormones wieder erfaßt werden (38, 53). Das Molekulargewicht der α-Kette beträgt 15000 Dalton (38). Gelchromatograpisch aber eluiert die α-Kette mit einem Molekulargewicht von 22000. Mit empfindlichen Radioimmunoassays kann die freie α-Kette im Serum gesunder Personen nachgewiesen werden. Erhöhte Serumspiegel wurden bei Frauen nach der Menopause (19), während der Schwangerschaft (26), beim primären Hypogonadismus (50), bei der primären Hypothyreose (25) und bei eingeschränkter Nierenfunktion (2, 21) beschrieben. Während der Gravidität steigen die Serumspiegel der α-Kette kontinuierlich bis zur Geburt hin an (53). Außerhalb der Schwangerschaft entstammt die freie α-Kette physiologischerweise dem Hypophysenvorderlappen (14), wobei die Sekretion der Kontrolle der hypothalamischen Releasing-Hormone TRH und LHRH untersteht (3, 4). Die im Serum nach-

weisbare freie α-Kette entsteht nicht durch periphere Dissoziation der Glykoproteinhormone (14), sondern sie zirkuliert unabhängig von den kompletten, dimeren Hormonen LH, FSH, TSH und hCG und ist nach neueren Untersuchungen unabhängig genetisch codiert (20, 24).

## 1.2 Bedeutung der α-Untereinheit als Tumormarker

1973 berichteten Tashjian et al. von 3 Klonen hormonproduzierender Zellen eines Bronchialkarzinoms, wobei ein Klon größere Mengen der α-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (hCG) bildete (52). Weitere Berichte der in vitro Produktion der α-Kette durch die Hela-Zellinie eines Zervixkarzinoms (31) und der Zellen eines kultivierten Chorionkarzinoms (5) bestätigten die Beobachtung einer auch isolierten Bildung der α-Untereinheit durch Tumoren.
1974 fanden Rosen et al. im Serum und in Tumorextrakten einer 27-jährigen Frau mit einem metastasierenden Magencarcinoid hohe Konzentrationen eines Materials, das der α-Kette der Glykoproteinhormone in seinem biologischen, immunologischen und gelchromatographischen Verhalten glich. Weiterhin wiesen von 24 Patienten mit einem Carcinoidsyndrom und von 106 Patienten mit einem Bronchialkarzinom jeweils 3 Patienten erhöhte Konzentrationen der α-Kette im Vergleich zu einem Kollektiv ohne maligne Erkrankungen auf (44).
Diese ersten Ergebnisse lösten in der Folgezeit zahlreiche Untersuchungen über die Bedeutung der α-Unter-

einheit als Tumormarker aus. Signifikant erhöhte Serumspiegel wurden beim malignen Gastrinom (36, 49), beim Inselzellkarzinom (23), bei Hypophysentumoren auch ohne klinischen Hinweis auf hormonale Hypersekretion (26, 43) und bei Colo-Rektal-Karzinomen (40) gezeigt.
Mit fortschreitendem Erkenntnisstand häuften sich widersprüchliche Ansichten über den klinischen Nutzen von hCG-α, so z. B. beim Mammakarzinom (1, 12, 34). In dem Maß, in dem größere Tumorkollektive untersucht wurden, wurde der Wert als Tumormarker zunehmend bezweifelt und auf Teilbereiche eingeschränkt.
Dosogne-Guerin (13) beschrieb keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit erhöhter α-Spiegel bei 99 benignen Erkrankungen und 414 malignen Tumoren, allerdings traten Konzentrationen über 50 ng/ml nur bei Malignomen auf. Der erste Teil der Aussage wurde durch die Untersuchungen von Braunstein et al. (10) an 1640 Tumoren bestätigt. Allerdings wiesen Patienten mit Neoplasien von Organen, deren Zellen sich von der Neuralleiste ableiten, signifikant höhere α-Konzentrationen auf als die Vergleichspersonen mit gutartigen Erkrankungen.
Blackman et al. (9) wiesen in Seren von insgesamt 532 Patienten mit Bronchialkarzinomen, gastrointestinalen Malignomen, Carcinoiden und malignen Erkrankungen der Inselzellen auf einen möglichen Nutzen der α-Kette in Verbindung mit der ß-Kette des hCG als Tumormarker hin.

## 1.3 Besonderheiten der von Tumoren produzierten α-Untereinheit

Eine von Benveniste (5) beschriebene Zellinie eines Chorionkarzinoms produzierte zwei verschiedene Formen der α-Kette. Die eine Form war mit Standardpräparationen immunologisch, im Rekombinationsverhalten mit der ß-Kette des hCG und im Molekulargewicht identisch. Die andere Form unterschied sich durch ein höheres Molekulargewicht. Weitere Berichte bestätigten, daß ektopisch gebildete α-Kette ein höheres Molekulargewicht aufweisen kann und eine deutlich verminderte Fähigkeit zur Rekombination mit der ß-Kette meßbar ist (31, 55, 56). Immunologisch unterscheiden sich durch Tumoren freigesetzte α-Untereinheiten jedoch nicht von denen plazentaren oder hypophysären Ursprungs. Die beschriebene molekulare Heterogenität kann sowohl den Kohlenhydrat- als auch den Proteinanteil betreffen (6).

MacFarlane untersuchte die Seren von 56 Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Mammakarzinom. Dabei schienen hohe Serumspiegel der α-Kette mit einer schlechteren Prognose verknüpft zu sein (34). Der gleiche Autor wies nach, daß bei Patientinnen vor der Menopause mit einem metastasierenden Melanom eine erhöhte Konzentration der α-Untereinheit vor Therapiebeginn mit einem höheren Malignitätsgrad und einer verminderten Überlebenszeit verbunden war (33).
Vaitukaitis fand die die freie α-Kette im Serum von 3 Patientinnen mit einem metastasierenden Chorionkarzinom, die nicht auf Chemotherapie ansprachen (53).
Über den Nachweis einer gehäuften Inzidenz von hCG-α bei

malignen Inselzelltumoren hinaus beschrieb Kahn bei einem Patienten auch eine gute Korrelation der Serumspiegel der α-Kette mit dem Krankheitsverlauf (23).
Schließlich wies Quigley darauf hin, daß bei Patientinnen mit Chorionkarzinomen in Remission, die mit oralen Kontrazeptiva behandelt wurden, gerade bei denen erhöhte α-Spiegel gemessen wurden, bei denen Rezidive auftraten (41).

## 1.4 Zusammengefaßte Fragestellung der Arbeit

Aus den in der Einleitung angesprochenen Punkten und der Tatsache, daß im vergangenen Jahrzehnt die Bestimmung des humanen Choriongonadotropins im Serum und im Urin eine wesentliche Bedeutung in der Diagnostik maligner Hodentumoren gewonnen hat, ergab sich die Fragestellung der Arbeit:

1. Kommt der Bestimmung von hCG-α im Serum eine Bedeutung als zusätzlichem Tumormarker bei malignen Hodentumoren zu?

2. Finden sich bei der von Tumoren gebildeten α-Kette Unterschiede im Molekulargewicht, die mit Hilfe der Gelchromatographie nachgewiesen werden können?

3. Weisen Patienten mit erhöhten Serumspiegeln der α-Kette eine schlechtere Prognose auf?

## 2. M A T E R I A L I E N

Natrium $^{125}$Jodid (Behringwerke, Marburg)
Biogel P 6, P 60 (Biorad, München)
Ultrogel AcA 44 (LKB, Bromma, Schweden)
Concanavalin A-Sepharose (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden)
hCG-α (CR 117) (NIAMDD, Baltimore, USA)
hCG-α (Serono, Freiburg)
stabilisierendes Kaninchenserum (Behringwerke, Marburg)
Kaninchen-Gammaglobin (Serva, Heidelberg)
Rinderserumalbumin (Roth, Karlsruhe)
LHRH Relefact (Hoechst, Frankfurt)
Chloramin-T, Kaliumphosphat, Natriumazid, Natriumchlorid, Natriumphosphat von analytischem Reinheitsgrad (Merck Darmstadt)
Polystyrolröhrchen, Volumen 4 ml (Greiner, München)

Pufferlösungen:

A: Chromatographiepuffer
817,5 ml Stammlösung A ( 6,8g $KH_2PO_4$ in 1000 ml aqua bidest) +
4186,5 ml Stammlösung B (44,5g $Na_2HPO_4$ in 5000 ml) +
+ 29,2g NaCl

B: 0,4 M Phosphatpuffer
162,5 ml Stammlösung C (10,89g $KH_2PO_4$ in 200 ml aqua bidest) +
837,5 ml Stammlösung D (71,2 g $Na_2HPO_4$ x 2 $H_2O$ in 1000 ml)
auf pH 7,5 titrieren

C: 1%iger RIA-Verdünnungspuffer

25 ml Puffer B + 975 ml aqua bidest + 10,0g Rinderserumalbumin + 8,77g NaCl

auf pH 7,5 titrieren

Alle Puffer erhielten 0,2 g/l Natriumazid.

# 3. METHODIK

## 3.1 Radioimmunoassay für hCG-α

Als Antiserum wurde ein eigenes Anti-hCG-α verwendet, das durch Immunisierung eines 3 kg schweren Wildkaninchens mit 50 µg hCG-α der Firma Serono, Freiburg, hergestellt wurde (17). Dieses Antiserum "Irmi" wurde in einer Arbeitsverdünnung von 1:3000 angewendet.
Als Tracer diente $^{125}$I-hCG-α (CR 117), das an Biogel P 6 und Con A-Sepharose gereinigt worden war. Die radioaktive Markierung von hCG-α erfolgte mit der Chloramin-T-Methode nach Greenwood und Hunter (1963) (18) mit modifizierten Mengen an Reaktionssubstanzen (35).
Als Standard diente hCG-α (CR 117) in Konzentrationen von 0,04 bis 20 ng/ml.
Die Verdünnung des dem Tracer zugefügten Kaninchenserums zur Verstärkung der Präzipitationsreaktion betrug 1:400, die des von Ziegen gewonnenen präzipitierenden Anti-Kaninchen-γ-Globulin-Antiserums 1:40.
Pipettierschema siehe Tab. 1.

## 3.2 Blutentnahme und Lagerung des Serums

Das Vollblut wurde nach Entnahme bei 2000 g bei Raumtemperatur zentrifugiert und das Serum portioniert bei -25 °C aufbewahrt.

Tabelle 1:

Pipettierschema des hCG-α-RIA

| Bestimmung | T 6-fach | N 3-fach | $B_o$ 6-fach | Standard 3-fach | B 2-fach |
|---|---|---|---|---|---|
| Puffer | - | 300 | 200 | 100 | 100 |
| Antiserum "Irmi" | - | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Standard | - | - | - | 100 | - |
| Patientenserum | - | - | - | - | 100 |
| $^{125}$I-hCG-α | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Inkubation 48 h, 20 °C | | | | | |
| Anti-Kaninchen γ-Globulin-Antiserum in Puffer 1:40 | - | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Inkubation 4 h, 4 °C | | | | | |
| Zentrifugation mit 2000 g über 20 min. | | | | | |
| Dekantieren und Röhrchen mit Saugpapier trocken wischen | | | | | |
| Probenzählung und Auswertung | | | | | |

(Die Mengen sind in µl angegeben)

Eigene Untersuchungen ergaben keinen Hinweis dafür, daß bei der Blutentnahme, Zentrifugation und Lagerung der Proben besondere Vorkehrungen getroffen werden müssen. Viermaliges Auftauen und Einfrieren von Serumproben führte zu keiner Minderung der immunologischen Aktivität von hCG-α (17).

### 3.3 Gelchromatographie

Die gelchromatographischen Untersuchungen wurden an einer Ultrogel-AcA 44 Säule (1,5 x 90 cm) durchgeführt. Die Fläche betrug 1,77 $cm^2$, die Gelhöhe ca. 80 cm, das Volumen 158 $cm^2$, die Trennzeit 23,6 h und die lineare Flußrate 3,38 $cm/_h$.
$V_o$ (Totvolumen der Säule) lag bei Fraktion Nr. 60, $V_S$ (Salzvolumen) bei Fraktion Nr. 182. Aufgetragen wurden auf die Säule jeweils 1 - 2 ml Proteinlösung entsprechend einer Konzentration von 10 - 100 ng hCG-α. Die Flußgeschwindigkeit betrug 10 $ml/_h$, die Fraktionsvolumina waren auf 1 ml bemessen.

### 3.4 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wie Median, Perzentilen und Korrelationskoeffizienten erfolgten entsprechend der Literatur (48) für nicht normalverteilte Zahlenkollektive und wurden mit Hilfe des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern durchgeführt.

# 4. ERGEBNISSE

## 4.1 Serumspiegel von hCG-α bei Normalpersonen

Im Serum von 99 freiwillig teilnehmenden Bundeswehrsoldaten im Alter von 20 - 28 Jahren wurde der hCG-α-Spiegel bestimmt. Der Großteil der gemessenen Serumspiegel lag unterhalb der Nachweisgrenze des RIA's von 0,1 ng/ml.
Der höchste hCG-α-Wert betrug 1,2 ng/ml, der Median (P 50) lag bei 0,30 ng/ml, die 75% Perzentile bei 0,40 ng/ml und die 90% Perzentile bei 0,50 ng/ml.

## 4.2 Serumspiegel bei Patienten ohne Tumorleiden

Das Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern stellte freundlicherweise die Seren von 163 Patienten ohne tumoröse und chronisch entzündliche Erkrankungen und ohne Einschränkung der Nierenfunktion zur Verfügung.
Die LH- und FSH-Konzentrationen dieser Seren waren bereits bekannt. hCG wurde mit einem heterologen RIA ($^{125}$I-hCG, Anti-hCG-ß (Serono)) im Labor Dr. K. Mann bestimmt (35). hCG und die freie ß-Untereinheit des hCG werden gleichzeitig auf parallelen Standardkurven erfaßt. Da die Konzentrationen der freien ß-Kette deutlich unter

den Spiegeln des Gesamthormons lagen, konnte der im heterologen RIA gemessene Serumspiegel mit der Konzentration des hCG gleichgesetzt werden.

Tabelle 2:
Statistische Auswertung der hCG-α-Serumspiegel von Normalpersonen und der Patienten ohne Tumorleiden oder eingeschränkte Nierenfunktion

| | n | P 50 | P 75 | P 90 | Maximum |
|---|---|---|---|---|---|
| Bundeswehr-soldaten | 99 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 1,2 |
| Patienten ohne maligne Erkrank. | 163 | | | | |
| Männer < 30 J. | 33 | 0,4 | 0,8 | 1,7 | 2,1 |
| - stim. Werte nach LHRH | 16 | 2,4 | 3,1 | 3,7 | 3,8 |
| Männer > 30 J. | 47 | 0,7 | 1,1 | 1,8 | 2,2 |
| - stim. Werte nach LHRH | 16 | 2,7 | 3,0 | 6,0 | 6,6 |
| Frauen < 50 J. | 54 | 0,3 | 0,5 | 0,8 | 2,3 |
| - stim. Werte nach LHRH | 11 | 1,2 | 1,6 | 3,6 | 4,0 |
| Frauen > 50 J. | 28 | 1,4 | 2,0 | 2,3 | 3,0 |

(Alle Werte sind in ng/ml angegeben)

Bei 43 Patienten wurde vor und nach i.v.-Gabe von 200 µg LHRH (Relefact Hoechst) hCG-α bestimmt.
Das Kollektiv setzte sich aus 33 Männern jünger als 30 Jahre (Gruppe 1), 47 Männer älter als 30 Jahre (Gruppe 2), 54 Frauen jünger als 50 Jahre (Gruppe 3) und 28 Frauen älter als 50 Jahre (Gruppe 4) zusammen.
Stimulierte hCG-α-Spiegel konnten bei 16 Patienten der Gruppe 1, bei 16 der Gruppe 2 und bei 11 der Patientinnen der Gruppe 3 bestimmt werden.
Den Wert 3,0 ng/ml zogen wir als Grenzwert des Normbereichs heran, weil er der höchste bei den Normalpersonen und den Personen ohne Tumorleiden vorkommende Serumspiegel war.

Bei 4 Patientinnen und 3 Patienten, die nicht in die Tabelle 2 eingingen, wurden hCG-α-Spiegel zwischen 3,3 und 4,7 ng/ml gemessen. Die Krankengeschichten dieser Patienten wurden deshalb verfolgt. Eine Patientin war an einer progressiven systemischen Sklerodermie erkrankt, die zweite litt an einer chronischen Niereninsuffizienz und einere Hypothyreose, die dritte hatte ein Mammakarzinom und bei der vierten lag eine noch nicht endgültig diagnostizierte Erkrankung des Ovars vor. Bei drei Patienten blieben die klinischen Daten unbekannt.

Aufgrund der biochemischen Gemeinsamkeiten der Glykoproteinhormone wurde die Korrelation zwischen den Serumspiegeln von hCG-α und den Hormonkonzentrationen von LH, FSH und hCG überprüft.

Die errechneten Werte ergaben unter Anwendung einer Korrelationsrechnung für nicht-normalverteilte Zahlenkollektive keine signifikante Korrelation.

hCG-α - LH (n = 163): r = 0,553
hCG-α - FSH (n = 163): r = 0,426
hCG-α - hCG (n = 163): r = 0,026

Die signifikante Grenze für die Bedeutung des Problems liegt bei r = 0,6.

## 4.3 Serumspiegel bei Patienten mit malignen Hodentumoren

Bei 91 Patienten mit malignen Hodentumoren, deren Seren im Zeitraum von Januar 1977 bis Juni 1980 gesammelt und aufbewahrt worden waren, konnten die hCG-α-Spiegel bestimmt werden.
49 Patienten liefen unter der Diagnose malignes Teratom (nach Pugh, 11), 29 mit erhöhten, 20 mit normalen hCG-Konzentrationen. 42 Patienten waren an einem Seminom erkrankt, 5 mit erhöhten und 37 mit normalen hCG-Konzentrationen.
Bei 28 Patienten konnten Serumproben von mehr als einem Beobachtungszeitpunkt gemessen werden.
Wie Tabelle 3 zeigt, waren die Serumspiegel der Patienten mit Seminomen und der Patienten mit hCG-negativen Teratomen gleich hoch wie die Serumspiegel der männlichen Patienten ohne maligne Erkrankungen (s. Tab. 2). Nur die hCG-α-Konzentrationen der Patienten mit hCG-po-

sitiven Teratomen waren im Vergleich zu den männlichen Kontrollpersonen erhöht. Sie lagen auch über den hCG-α-Spiegeln der Frauen nach der Menopause ohne maligne Erkrankungen.

Tabelle 3:
Serumspiegel von hCG-α bei Patienten mit malignen Keimzelltumoren des Hodens

| | n | P 50 | P 75 | P 90 | Maximum |
|---|---|---|---|---|---|
| Patienten mit Hodentumoren | 91 | | | | |
| Teratome | 49 | 0,8 | 1,9 | 6,2 | 341 |
| - hCG pos. | 29 | 1,0 | 3,7 | 54 | 341 |
| - hCG neg. | 20 | 0,75 | 1,2 | 1,5 | 3,0 |
| Seminome | 42 | | | | |
| - hCG pos. | 5 | 0,6 | - | 1,2 | 1,6 |
| - hCG neg. | 37 | 0,5 | 0,8 | 1,1 | 1,7 |

(Alle Werte sind in ng/ml angegeben)

Bei den 29 Patienten mit hCG-positiven Teratomen fanden sich 9 Fälle (31%), bei denen mindestens zwei Werte über 3,0 ng/ml lagen, davon 7 Fälle (24%) über 10 ng/ml und 4 (14%) über 100 mg/ml.

Zusätzlich wurde bei den 49 Patienten mit malignem Teratom die freie ß-Untereinheit spezifisch (Kreuzreaktion mit hCG 2,2 %) durch das Labor Dr. K. Mann bestimmt (35). Bei 13 Patienten (26%) fanden sich erhöhte Serumkonzentrationen der freien ß-Kette, wobei alle Seren ohne erhöhte hCG-Spiegel auch keine erhöhten Spiegel der freien ß-Kette aufwiesen. Von diesen 13 Patienten waren bei 9 Patienten gleichzeitig die Spiegel von hCG-α erhöht. Bei 4 Patienten lag alleine die hCG-ß-Konzentration oberhalb des Normbereichs (s. Tab. 4).
In keinem der Fälle zeigte sich ein erhöhter hCG-α-Spiegel, ohne daß nicht sowohl die ß-Kette als auch das Gesamthormon in erhöhten Konzentrationen vorgelegen hätte.

Tabelle 4:
Inzidenz der freien α- und ß-Untereinheit bei Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren und erhöhten hCG-Spiegeln

| ß / α | pos. | neg. | ∑ |
|---|---|---|---|
| pos. | 9<br>31% | 0 | 9<br>31% |
| neg. | 4<br>14% | 16<br>55% | 20<br>69% |
| ∑ | 13<br>45% | 16<br>55% | 29<br>100% |

## 4.4 Gelchromatographische Untersuchungen

5 Patientenseren wurden mit Hilfe einer Ultrogel AcA 44 Säule gelchromatographisch untersucht. (Elutionsprofile s. Abb. 1 u. 2) In allen Fällen eluierte das in den Patientenseren enthaltene hCG-α wie die jodierte, cochromatographierte Reinsubstanz.

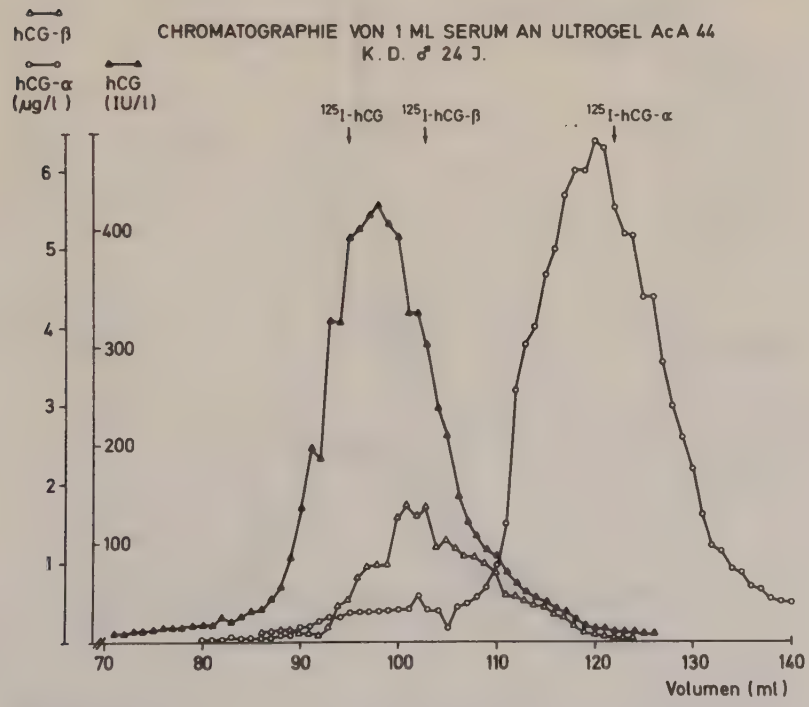


Abbildung 1:
Chromatographie von Serum des Patienten K.D.

Bei Zugrundelegen einer Kreuzreaktion von 2,2 % für hCG im hCG-α-RIA hätten bei den Patienten die erhöhten hCG-α-Spiegel nur auf die Kreuzreaktion zurückgeführt werden können. Die sich aus den Elutionsprofilen errechnete Kreuzreaktion zu hCG lag weit unter 1%.

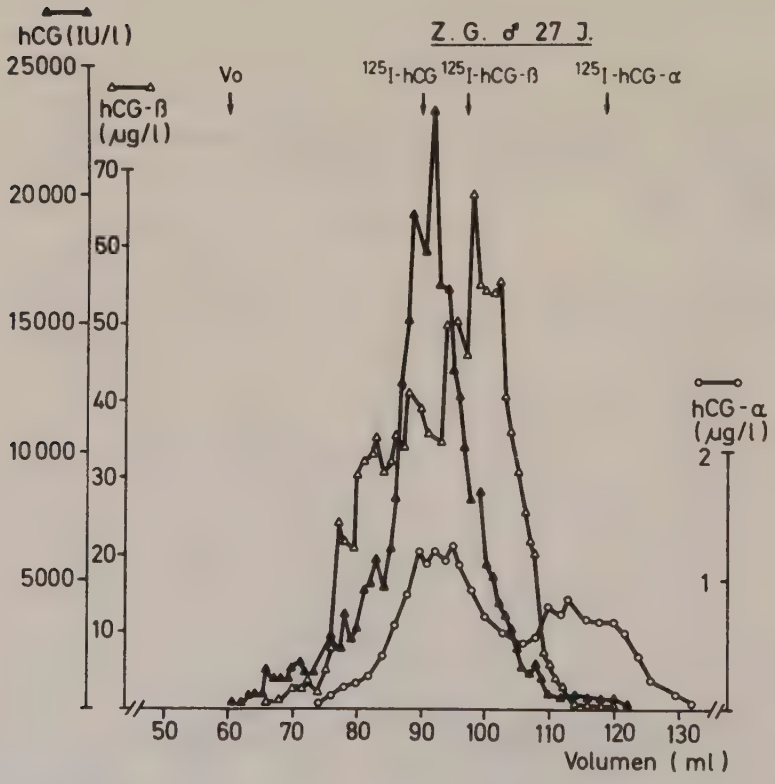


Abbildung 2:
Chromatographie von Serum des Patienten Z.G.

Der Beweis, daß es sich bei dem im Serum gemessenen hCG-α tatsächlich um die freie α-Kette handelte, wurde somit gelchromatographisch geführt.

## 4.5 Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit malignen Hodentumoren

Bei 6 der 7 Patienten mit hCG-α-Konzentrationen über 10 ng/ml wurden die Krankengeschichten verfolgt. Die klinischen Befunde sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

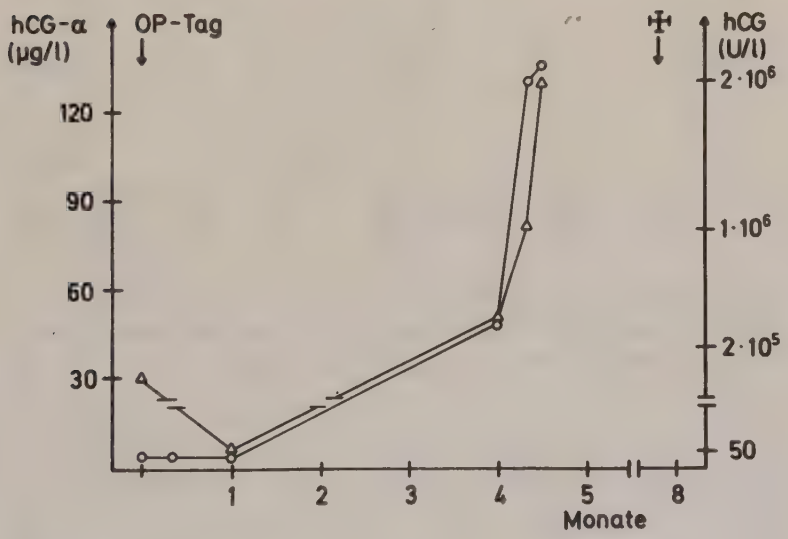


Abbildung 3:
Änderung der hCG- und hCG-α-Serumspiegel im postoperativen Verlauf des Pat. K.A., Δ - Δ hCG, o-o hCG-α

Aus Abb. 3 und 4 ersieht man, daß sich die hCG-Spiegel im Krankheitsverlauf konkordant zu den hCG-Konzentrationen verhielten. Dies gilt für alle 6 Patienten.

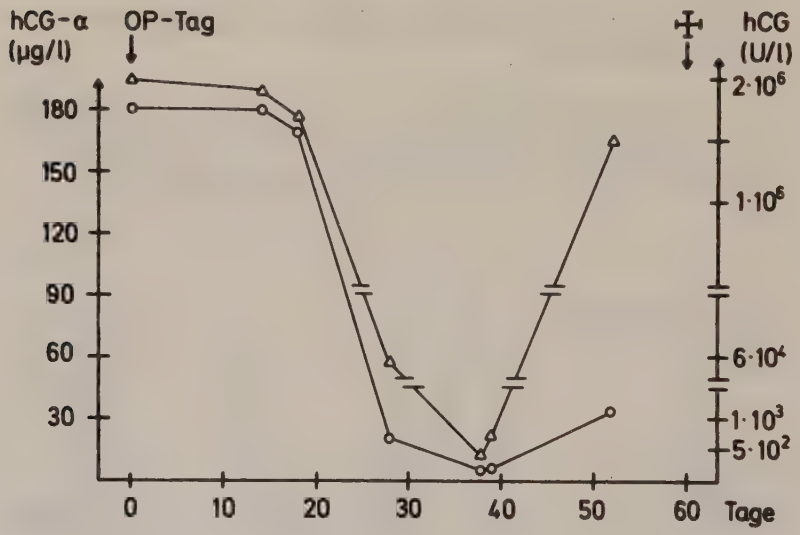


Abbildung 4:
Änderung der hCG- und hCG-α-Spiegel im postoperativen Verlauf des Pat. Z.G., Δ-Δ hCG, o-o hCG-α

Tabelle 5:

Klinischer Verlauf von Patienten mit erhöhten Alpha-Serumspiegeln

| Pat | Stadien-einteilung | Histologie Collins (17) | Chemotherapie | Remission Monate | Verstorben Monate post-op |
|---|---|---|---|---|---|
| K.D. 24J | $T_1N_0M_0$ | Kombinations-tumor (Seminom MTU) | Bleomycin Velbe | | 20 |
| E.A. 30J | $T_2N_2M_2$ | MTT | Bleomycin Holoxan Vincristin | | 12 |
| K.A. 36J | $T_1N_2M_1$ | Kombinations-tumor (Seminom MTT) | Schema nach Einhorn | | 2 |
| K.J. 42J | $T_1N_1M_1$ | MTT | Schema nach Einhorn* | Teil-Rem. 11 | |
| U.R. 33J | $T_2N_1M_1$ | MTT, E.S. | - | | 3 |
| Z.G. 27J | $T_2N_0M_0$ | MTT | - | | 8 |

MTT = trophoblastisch differenziertes Teratom

MTU = undifferenziertes Teratom

E.S. = endodermaler Sinustumor

* Vincristin
Bleomycin
Cisplatinum

# 5. DISKUSSION

## 5.1 Diskussion des Normalbereiches

Tabelle 6:
hCG-α-Spiegel der Kontrollgruppen verschiedener Untersucher

| | Männer | | | Frauen | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | prämenop. | | | postmenop. | | |
| | n | Median | Max. | n | Median | Max. | n | Median | Max. |
| Eigene Ergeb. | 33 | 0,4 | 2,1 | 54 | 0,3 | 2,3 | 28 | 1,4 | 3,0 |
| MacFarlane (33) | 27 | <0,5 | 2,4 | 20 | 0,7 | 4,2 | 11 | 4,4 | 10 |
| Blackman (9) | 119 | 1,5 | 3,1 | 99 | 1,5 | 5,9 | 73 | 4,5 | 12,2 |
| Braunstein (10) | 35 | 1,1 | - | 35 | 1,4 | - | 26 | 2,6 | - |
| Kourides (26) | - | - | - | 88 | - | 2,5 | 20 | - | 7,0 |

(Alle Konzentrationen sind in ng/ml angegeben)

Tabelle 6 zeigt eine weitgehende Übereinstimmung der Serumkonzentrationen der α-Kette bei Männern. Die Spiegel der Postmenopausenseren liegen bei MacFarlane und Blackman etwas höher als bei den eigenen Seren. Die Verwendung unterschiedlicher Standards und Antiseren durch

die einzelnen Untersucher schränken die Vergleichbarkeit ein. So lag die Kreuzreaktion von LH im α-RIA bei MacFarlane bei 19%, bei Kourides bei 20%, bei Braunstein bei 7,6% und bei uns um 6% (17).
Wegen der eingeschränkten Spezifität der meisten Antiseren müssen erhöhte Serumspiegel von LH und anderen Glykoproteinhormonen berücksichtigt werden.
Im eigenen Untersuchungsgut betrug allerdings der Korrelationskoeffizient zwischen hCG-α und LH nur r = 0,553, so daß keine signifikante Abhängigkeit zwischen beiden Parametern bestand.
Im Gegensatz dazu errechnete Rutanen (46) einen signifikanten Korrelationskoeffizienten von r = 0,669. Sie machte daher für niedrigere hCG-α-Spiegel bei den meisten Patienten die LH-Kreuzreaktion verantwortlich. Allerdings konnten wir im Vergleich zu Rutanen eine größere Anzahl von Wertepaarmengen (n = 163 zu n = 80) heranziehen.

Die Überprüfung der Diagnosen von 7 Patienten mit Serumspiegeln > 3,3 ng/ml aus der Gruppe der Personen ohne Tumorleiden und ohne Erkrankungen der Niere kennzeichneten diese Patienten als dieser Gruppe nicht zugehörig. Die Trennschärfe der als Normalbereich definierten oberen Grenze wurde so bestätigt.

Die niedrigsten hCG-α-Spiegel wurden in der Gruppe der Bundeswehrsoldaten bestimmt, die ein Kollektiv von gesunden Männern unter 30 Jahren darstellten.
Im Einklang mit der Literatur (s. Einleitung) stand unser Ergebnis, daß die hCG-α-Konzentrationen der Frauen nach der Menopause höher als vor der Menopause sind.

Dasselbe gilt für den von uns beobachteten Anstieg des hCG-α -Spiegels um ein Vielfaches nach der Gabe von LH/RH.

## 5.2 Bedeutung des hCG-α als zusätzlicher Tumormarker

Bei 42 Patienten mit Seminomen wiesen 5 erhöhte hCG-Spiegel auf. Keiner dieser Patienten wies einen erhöhten Spiegel an hCG-α auf. Dies traf auch für 20 Patienten mit malignem Teratom ohne erhöhte hCG-Spiegel zu. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint die Bestimmung von hCG-α in den oben genannten Gruppen als zusätzlicher Tumormarker ohne Bedeutung.

Die Untersuchung von 29 Patienten mit malignem Teratom und erhöhten hCG-Spiegeln ergab bei 9 Patienten (31%) erhöhte hCG-α -Konzentrationen. Wir fanden jedoch bei keinem Patienten eine alleinige Erhöhung von hCG-α.
Die in der Literatur beschriebenen Fälle isolierter Produktion der α-Kette durch Tumoren (13, 23) konnten in unserem Krankengut nicht nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit unseren Befunden fand auch Rutanen (47) bei trophoblastischen Tumoren in allen Fällen mit erhöhter α-Kette auch erhöhte hCG-Konzentrationen.

Blackman (9) stellte zur Diskussion, daß sowohl die α-Kette als auch freies hCG-ß, vor allem wenn sie in derselben Serumprobe bestimmt werden, möglicherweise nützliche Marker für bestimmte Malignome sein können. Deshalb wurden bei den 29 hCG-positiven Teratomen auch die

hCG-ß-Konzentrationen der freien ß-Untereinheit bestimmt (s. Tab. 4).
In 45% der Fälle waren die Serumspiegel der ß-Kette erhöht, in 31% die der α-Kette. In keinem Fall beobachteten wir einen erhöhten α-Spiegel bei normaler hCG-ß-Konzentration.
Die Sensitivität der hCG-ß-Bestimmung war damit höher als die der hCG-α-Bestimmung. Die Kombination der beiden Assays führte nicht zur Steigerung der Empfindlichkeit.

Aus dem Gesagten geht klar hervor, daß bei Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens durch die Bestimmung von hCG-α keine zusätzliche Information erhalten wird.

## 5.3 Molekulare Heterogenität von hCG-α in Tumorseren

Wie in der Einleitung bereits angesprochen, fanden mehrere Autoren (5, 12, 55, 56) in Tumorseren zwei verschiedene Formen der α-Kette. Eine Form zeigte sich identisch mit Standardpräparationen des hCG-α. Bei der gelchromatographischen Untersuchung mancher Tumorseren eluierte die α-Kette auch zwischen dem LH- und dem Standard-hCG-α Gipfel. Diese Form mit einem höheren Molekulargewicht kann aber immunologisch nicht unterschieden werden.
Unterschiede im Molekulargewicht von hCG-α konnte bei keinem unserer Patienten beobachtet werden. In jedem Fall eluierte das in den Patientenseren enthaltene hCG-α wie die cochromatographierte Reinsubstanz.

In Übereinstimmung mit unseren Befunden fand auch Kourides (26) bei der Gelchromatographie der Seren von Patienten mit Hypophysenadenomen und erhöhten Spiegeln der α-Kette nur einen einzigen Gipfel der α-Untereinheit.

## 5.4 Eignung von hCG-α als prognostischer Faktor

Bei 5 von 6 untersuchten Patienten war die Produktion der α-Kette mit dem Vorliegen trophoblastischer Gewebsanteile kombiniert (s. Tab. 5).
5 von 6 Patienten verstarben innerhalb von längstens 20 Monaten. Ein Patient erreichte über einen Beobachtungszeitraum von 11 Monaten eine Teilremission. Eine komplette Remission, d. h. das Fehlen jeglicher klinischer, radiologischer oder biochemischer Krankheitsparameter, erreichte kein Patient.
Allerdings wurden nur 2 Patienten postoperativ mit dem Chemotherapieschema nach Einhorn (15) behandelt (darunter der Patient mit Teilremission), bei 2 Patienten fehlte Cis Platinum im Therapieschema und 2 Patienten wurden keiner Chemotherapie unterzogen.
Einhorn (15) veröffentlichte Remissionsraten für Patienten mit Hodentumoren unter Behandlung mit dem nach ihm benannten Therapieschema: 41 Patienten mit MTI - 70% Vollremissionen, 23 Patienten mit MTU - 76%, 6 Patienten mit MTT - 0%.
Da insgesamt trophoblastisch differenzierte Teratome seltener als die anderen Formen des malignen Teratoms sind, fällt die Häufigkeit von Patienten mit MTT und er-

höhten Serumspiegeln der α-Kette bei unserem Patientengut besonders auf.
Andererseits zeigen Einhorns Ergebnisse, daß das MTT auch ohne Zusammenhang mit dem hCG-α -Spiegel die schlechteste Prognose aufweist. Wie in den Abbildungen 4 und 5 zu erkennen ist, verhielten sich die hCG- und hCG-α -Spiegel im Krankheitsverlauf der Patienten gleichsinnig. Somit ist von der hCG-α-Bestimmung bei der Kontrolle des Krankheitsverlaufs keine zusätzliche Information zu erwarten.
MacFarlane (33) fand bei Frauen vor der Menopause mit einem malignen Melanom eine verminderte Überlebensrate, wenn bereits vor Beginn der Therapie erhöhte hCG-α-Konzentrationen vorlagen. Um bei Männern eine entsprechende Aussage treffen zu können, fehlte es MacFarlane an Fallzahlen.
Von unseren 6 Patienten standen uns nur bei dreien präoperative Serumspiegel zur Verfügung, davon 2 erhöhte und einer im Normalbereich. Daher ist es nicht möglich, auf den von MacFarlane angesprochenen Gesichtspunkt einzugehen.

Aufgrund unserer zu geringen Fallzahl muß somit die Frage unbeantwortet bleiben, ob die schlechte Prognose unserer Patienten allein auf das Vorliegen trophoblastischer Tumoranteile zurückzuführen ist oder ob die schlechte Prognose des MTT durch die Tatsache der Produktion der hCG-α-Kette zusätzlich verschlechtert wird. Berücksichtigt werden muß auch, daß nur 2 der 6 Patienten mit dem Chemotherapieschema nach Einhorn behandelt wurden. Durch die uneinheitliche und nach heutiger Auffassung nicht optimal durchgeführte Chemotherapie ist die schlechte Prognose zumindest wesentlich mitbedingt.

Damit scheint die Wahrscheinlichkeit gering zu sein, daß durch den hCG-α-Spiegel prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf getroffen werden können.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 262 Patienten ohne maligne Erkrankungen und 91 Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens wurden Serumkonzentrationen der α-Kette von hCG bestimmt. Bei 32 Männern und bei 11 Frauen konnten die hCG-α-Spiegel mit LHRH durchschnittlich um das 2 - 3fache stimuliert werden. Dies spricht dafür, daß physiologische Serumkonzentrationen von hCG-α hypophysären Ursprungs sind. Bei 9/91 (10%) Patienten mit Hodentumoren konnten erhöhte hCG-α-Spiegel (größer als 3,0 ng/ml) nachgewiesen werden, wobei nur Patienten mit hCG-produzierenden Teratomen (9/29), 31%) erhöhte hCG-α-Spiegel aufwiesen.
Die Seren von 5 Patienten mit erhöhten hCG-α-Spiegeln wurden gelchromatographisch untersucht und das Vorkommen der freien α-Kette belegt. Eine alleinige Erhöhung von hCG-α oder eine gelchromatographisch im Molekulargewicht unterschiedliche α-Kette konnte nicht beobachtet werden.
Bei 5 von 6 Patienten mit deutlich erhöhten hCG-α-Konzentrationen lagen trophoblastäre Gewebsanteile vor. Gleichzeitig konnte bei keinem der Patienten eine Vollremission erzielt werden. Wegen der geringen Fallzahl kann nicht entschieden werden, ob erhöhte hCG-α-Serumspiegel bei Patienten mit Hodentumoren hinsichtlich der Prognose eine Aussage zulassen. Die Wahrscheinlichkeit scheint gering. Eine über die Bestimmung von hCG hinausgehende zusätzliche Information bei der Erfassung von Keimzelltumoren des Hodens kann nach unseren Untersuchungen durch die Bestimmung von hCG-α nicht erwartet

werden. Die Häufigkeit erhöhter hCG-α-Spiegel ist mit 10% niedrig. Gleichzeitig konnte keine von hCG oder der freien ß-Untereinheit isolierte Erhöhung der α-Kette in unserem Untersuchungsgut beobachtet werden.

## 7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Beardwell C.G., MacFarlane I.A., Glycoprotein hormone a-subunit and thyroid function in breast cancer. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 225, Nr. 39, 1979

2) Benker G., Wettscherek G.K. et al., Plasma glykoprotein hormone a-subunit in chronic renal failure in children and adults: relationship to pubertal development and plasma gonadotropin and thyrotropin levels, Acta endocr. 96, Suppl. 240:85, 1981

3) Benveniste R., Bell J. et al., Alpha chain of glycoprotein hormone: Presence in human serum after thyroid stimulating hormone releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37:822, 1973

4) Benveniste R., Frohman L.A. et al., Alpha subunit of glycoprotein hormone: Presence in peripheral serum after LH/RH. Europ. J. clin. Invest. 5:123, 1975

5) Benveniste R., Lindner J. et al., Human chorionic gonadotropin a-subunit from cultered choriocarcinoma (JEG) cells: comparison of the subunit secreted free with that prepared from secreted human chorionic gonadotropin. Endocrinology 105:581, 1979

6) Benveniste R., Conway M.C. et al., Heterogenity of the human chorionic α-subunit secreted by cultured choriocarcinoma (JEG) cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:85, 1979

7) Blackman M.R., Kourides I.A. et al., Comparative utility of human placental and pituitary glycoprotein hormones and subunits as tumor markers. Clin. Res. 26:303A, 1978

8) Blackman M.R., Gershengorn M.C. et al., Excess production of free alpha subunits by mouse pituitary thyrotropic tumor cells in vitro. Endocrinology 102:499, 1978

9) Blackman M.R., Weintraub B.D. et al., Human placental and pituitary glycoprotein hormones and their subunits as tumor markers: a quantitative assessment. JNCI 65: 81, 1980

10) Braunstein G.D., Forsythe A.B. et al., Serum glycoprotein hormone alpha subunit levels in patients with cancer. Cancer 44:1644, 1979

11) Collins D.H., Pugh R.C. (eds), The pathology of testicular tumors. Edinburgh, Livingstone, 1964

12) Cove D.H., Smith S.C. et al., The synthesis of the glycoprotein hormone α -subunit by human breast carcinomas. Europ. J. Cancer 15:693, 1979

13) Dosogne-Guerin M., Stolarczyk A. et al., Prospektive study of α and ß subunits of human chorionic gonadotropin in the blood of patients with various benign and malignant conditions. Europ. J. Cancer 14:526, 1978

14) Edmonds M., Molitch M. et al., Secretion of alpha subunits of luteinizing hormone by the anterior pituitary. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:551, 1975

15) Einhorn L.H. et al., Chemotherapy of disseminated testicular cancer: a random prospective study. Cancer 46:1339, 1980

16) Franchimont P., Gaspard U. et al., Polymorphism of protein and polypeptide hormones. Clin. Endocr. 1:315, 1972

17) Gilch R., Radioimmunologische Bestimmung der α-Untereinheit von Glykoproteinhormonen. Dissertation in Vorbereitung

18) Greenwood F.C., Hunter W.M. et al., The preparation of $^{131}$I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. Biochem. J. 89:114, 1963

19) Hagen C., McNeilly A.JS., The specifity and application of a radioimmunoassay for the α-subunit of luteinizing hormone in man. Acta Endocrinologica 78:664, 1975

20) Hagen C., McNeilly A.S., Changes in circulating levels of LH, FSH, LH ß- and α-subunit after thyrotropin-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:466, 1975

21) Hagen C., Gilby E.D. et al., Comparison of circulation glycoprotein hormones and their subunits in patients with oat cell carcinoma of the lung and uraemic patients on chronic dialysis. Acta Endocrinologica 83:26, 1976

22) Hussa R.O., Immunologic and physical characterization of hCG and its subunits in cultures of human malignant trophoblast. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:1154, 1977

23) Kahn C.R., Rosen S.W. et al., Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet-cell tumors. N. Engl. J. Med. 297:565, 1977

24) Kaplan S.L., Grumbach M.M. et al., Alpha and beta glycoprotein hormone subunits (hLH, hFSH, hCG) in the serum and pituitary of the human fetus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:995, 1976

25) Kourides I.A., Weintraub B.D. et al., Pituitary secretion of free alpha and beta subunit of human thyrotropin in patients with thyroid disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:872, 1975

26) Kourides I.A., Weintraub B.D. et al., Secretion of alpha subunit of glycoprotein hormones by pituitary adenomes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:97, 1976

27) Kourides I.A., Ridgway E.C. et al., Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:534, 1977

28) Kourides I.A., Weintraub B.D. et al., Thyroid hormone, oestrogen and glucocorticoid effects on two different pituitary glycoprotein hormone alpha subunits pools. Clin. Endocrinol. 9:535, 1978

29) Laburthe M.C., Dolais J.R., Evidence for circulating α-subnits of pituitary gonadotropins in plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37:156, 1973

30) Landefeld T., Boguslawski S. et al., The cell-free synthesis of the alpha subunit of human chorionic gonadotropin. Endocrinology 98:1220, 1976

31) Lieblich J.M., Weintraub B.D. et al., Hela cells secrete α-subunit of glycoprotein tropic hormones. Nature 260:530, 1976

32) Lieblich J.M., Weintraub B.D. et al., Secretion of hCH-α subunit by Hela strains. Nature 265:746, 1977

33) MacFarlane I.A., Thatcher N. et al., Serum glycoprotein hormone alpha subunits values and survival in metastatic melanoma patients. Europ. J. Cancer 15:1497, 1979

34) MacFarlane I.A., Barnes D. et al., Serum glycoprotein hormone α-subunit, hormone receptors and diseases stage in patients with breast cancer. Br. J. Cancer 42:645, 1980

35) Mann K., Karl H.J., Molecular heterogeneity of human chorionic gonadotropin and its subunits in testicular cancer. Cancer 52:654, 1983

36) McCarthy D.M., Weintraub B.D. et al., Subunits of human chorionic gonadotropin in malignant gastrinoma. Gastroenterology 76:1198A, 1979

37) Morgan F.J., Canrfield R.E., Nature of the subunits of human chorionic gonadotropin. Endocrinology 88:1045, 1971

38) Morgan F.J., Canfield R.E. et al., Properties of the subunits of human chorionic gonadotropin. Endocrinology 94:1601, 1974

39) Muggia F.M., Rosen S.W. et al., Ectopic placental proteins in nontrophoblastic tumors. Cancer 36:1327, 1975

40) Odell W., Wolfsen A. et al., Ectopic peptide synthesis: a universal concomitant of neoplasia. Tras. Assoc. Am. Physicians 90:204, 1977

41) Quigley M.M., Tyrey L. et al., α-subunit in sera of choriocarcinoma patients in remission. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:98, 1980

42) Reuter A.M., Schoonbrood J. et al., Specific radioimmunoassay of hCG and its α and ß subunits: Methods and results. Br. J. Cancer, 30(2):237, 1974

43) Ridgway E.C., Klibanski A. et al., Pure alpha-secreting pituitary adenomas. N. Engl. J. Med. 304:1254, 1981

44) Rosen S.W., Weintraub B.D., Ectopic production of the isolated alpha subunit of the glycoprotein hormones. N. Engl. J. Med. 290:1441, 1974

45) Rosen S.W. et al., Placental proteins and their subunits as tumor markers. Ann. Intern. Med. 82:71, 1975

46) Rutanen E.M., The circulating alpha subunit of human chorionic gonadotropin in gynaecologic tumors. Int. J. Cancer 22:413, 1978

47) Rutanen E.M., Seppälä M., Free alpha subunit secretion by normal and abnormal trophoblast. In: Carcino-Embryonic Proteins, Vol. II, Ed. F.G. Lehmann, 1979

48) Sachs L., Angewandte Statistik, Springer-Verlag, 1973

49) Stabile B.E., Braunstein G.D., Human chorionic gonadotropin alpha subunit as a specific marker for malignancy in the Zollinger-Ellison-syndrome. Surg. Forum 24:488, 1978

50) Styne D.M., Conte F.A. et al., Plasma glycoprotein hormone α-subunit in the syndrome of gonadal dysgenesis: the effect of estrogen replacement in hypergonadotropic hypogonadism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:1049, 1980

51) Styne D.M., Kaplan S.L. et al., Plasma glycoprotein hormone α-subunit in the neonate and in prepuberal and pubertal children: effects of luteinizing hormone-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:450, 1980

52) Tashjian A.H., Weintaub B.D., Subunits of human chorionic gonadotropin: Unbalanced synthesis and secretion by clonal strains derived from a bronchogenic carcinoma. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 70, No.5: 1419, 1973

53) Vaitukaitis J.L., Ross G.T. et al., Gonadotropins and their subunits: basic and clinical studies. Recent Prog. Horm. Res. 32:289, 1976

54) Vaitukaitis J.L., Ebersole E.R., Evidence for altered synthesis of human chorionic gonadotropin and its subunits during gestation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:1048, 1976

55) Weintraub B.D., Krauth G. et al., Differences between purified ectopic and normal alpha subunits of human glycoprotein hormones. J. Clin. Investig. 56:1043, 1975

56) Weintraub B.D., Stannard B.S. et al., Combination of ectopic and standard human glycoprotein hormone alpha with beta subunits: discordance of immunologic and receptor-binding activity. Endocrinology 101:225, 1977

Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

| | |
|---|---|
| hCG | humanes Choriongonadotropin |
| LH | Lutropin, Luteinisierendes Hormon |
| LHRH | Gonadotropin-Releasinghormon |
| TSH | Thyreoidea stimulierendes Hormon, Thyrotropin |
| TRH | Thyrotropin-Releasinghormon |
| FSH | Follikel stimulierendes Hormon |
| RIA | Radioimmunoassay |
| MTI | malignes Teratom, Intermediärtyp |
| MTU | malignes Teratom, undifferenziert |
| MTT | malignes Teratom, trophoblastischer Typ |
| E.S. | endodermaler Sinustumor |
| ml | Milliliter |
| µl | Mikroliter |
| ng | Nanogramm |
| > | größer |
| < | kleiner |
| IU | Internationale Einheit |

D A N K S A G U N G

Herrn Priv. Doz. Dr. K. Mann danke ich für die Vergabe des Themas, für seine Betreuung und die guten Arbeitsbedingungen in seinem Labor.

Ein herzlicher Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors Dr. Mann. Deren freundliche Unterstützung trug wesentlich zum Gelingen der experimentellen Arbeiten bei.

Dem Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern danke ich für die Bereitstellung der Seren.

L E B E N S L A U F

| | | |
|---|---|---|
| Name: | | Peter Haidl |
| Geboren: | | 18. August 1957 in Memmingen |
| Eltern: | | Bernhard Haidl, Dipl. Kfm. |
| | | Irene Haidl, geb. Rossipal |
| Schulzeit: | 1963 - 1966 | Volksschule in Oberstdorf |
| | 1966 - 1967 | Volksschule in Marktoberdorf |
| | 1967 - 1976 | math.-nat. Gymnasium in Marktoberdorf |
| | 1976 | Abitur |
| Studium | 1976 - 1982 | Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München |
| | 1982 | Staatsexamen und Approbation |
| Beruf: | 1983 | Ableistung des Grundwehrdienstes als Truppenarzt in Sonthofen |